

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/066060 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/517,
A61P 29/00, 11/00, 1/04, A61K 31/519, 39/395, 31/7088

Schossacker 9, 88471 Laupheim (DE). PÜSCHNER, Hu-
bert [DE/DE]; Theodor-Heuss-Strasse 24/1, 88400 Biber-
ach (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00814

(74) Gemeinsamer Vertreter: BOEHRINGER INGEL-
HEIM PHARMA GMBH & CO.KG; Binger Strasse
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Januar 2003 (28.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 04 462.7 5. Februar 2002 (05.02.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH
& CO.KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim
am Rhein (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,

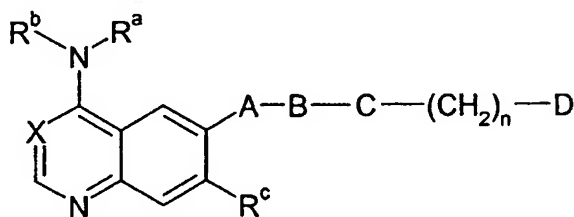
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JUNG, Birgit [DE/DE];

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORI-
SCHER PROZESSE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the use of quinazo-
lines of general formula (I)
wherein A, B, C, D, X, R^a,
R^b, R^c and n have the designa-
tions defined in claim 1, or the
compounds (1) 4-[(3-chloro-4-flu-
orophenyl)amino]-6-[(4-dimethy-
lamino-cyclohexyl)amino]-pyrim-
ido[5,4-d]pyrimidine, (2)
4-[(R)-(1-phenylethyl)amino]-6-(4-hy-
droxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimi-
dine, (3) 4-[[3-chloro-4-(3-fluoro-4-ben-

zyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[[(2-methanesulfonyl)ethyl]amino]methyl]-furan-2-yl)quinazoline, or the antibodies Cetuximab
C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 and EGFR-antisense, and the tautomers, stereoisomers and salts thereof, especially
the physiologically compatible salts thereof comprising inorganic or organic acids or bases, for producing a medicament for the
prevention or treatment of respiratory tract diseases or pulmonary diseases.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Chinazolin der allgemeinen
Formel in der A, B, C, D, X, R^a, R^b, R^c und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder der Verbindungen (1) 4-[(3-Chlor-4-flu-
orophenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin, (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hy-
droxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin, (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[[(2-methansulfonyl-
ethyl)amino]methyl]-furan-2-yl]chinazolin oder der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 und
EGFR-antisense, deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere derenphysiologisch verräglich Salze mit
anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von
Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.

WO 03/066060 A2



PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

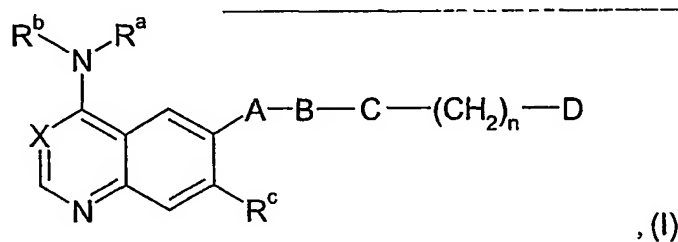
Veröffentlicht:

— *ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts*

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON TYROSINKINASE-INHIBITOREN ZUR BEHANDLUNG INFLAMMATORISCHER PROZESSE

Verwendung von Tyrosinkinase-Inhibitoren zur Behandlung inflammatorischer Prozesse

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Chinazolininen der allgemeinen Formel



- 10 in der A, B, C, D, X, R^a, R^b, R^c und n wie in Anspruch 1 definiert sind, oder
der Verbindungen

- 15 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder
- 20

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

- 25 deren Tautomere, deren Stereoisomere und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung und Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-
5 allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose oder hyperreaktiven Atemwegen.

Ferner sind die Verbindungen auch geeignet zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes oder der Gallengänge oder Gallenblase, die
10 mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Geschwüren oder bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome oder
15 Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei entzündlichen Pseudopolypen, bei Colitis cystica profunda oder bei Pneumatosis
20 cystoides intestinales.

Als bevorzugte Anwendungsgebiete seien entzündliche Erkrankungen der Atemwegsorgane oder des Darmes genannt, wie chronische Bronchitis (COPD), chronische Sinusitis, Asthma, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes.
25

Besonders bevorzugte Anwendungsgebiete sind entzündliche Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge wie chronische Bronchitis (COPD) oder Asthma.

In der obigen allgemeinen Formel (I) bedeutet
30

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

R^a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R^b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert sein kann, wobei

5 R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,

10

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

15

eine C_{1-4} -Alkylsulfenyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

20

eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

25

eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C_{1-4} -Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

30

B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino- oder Di-(C₃₋₅-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich
5 oder verschieden sein können,

eine C₂₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R³ substituiert ist, wobei

10 R³ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe oder

15

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-
gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino-
oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

20

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder
δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R³
substituiert sein können, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β-, γ- oder
δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R³ substituiert sind,
wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R³ wie vorstehend
erwähnt definiert ist,

30 eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in denen
jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch
eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-

3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,
1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-,
1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-,
3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

5

eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der
Alkylgruppen durch die Gruppe R³ substituiert sein kann, wobei R³ wie vorstehend
erwähnt definiert ist,

10

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

15

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige
Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R⁴ substituierte Imino-
gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

20

R⁴ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,
C₃₋₇-Cycloalkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-
pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-,
C₁₋₄-Alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-
carbonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

25

eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl-
oder C₁₋₃-Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,

30

eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom, durch eine durch den Rest R⁴ substituierte Iminogruppe, durch eine
Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert
ist,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom; wenn n die Zahl 0 ist, und

5 R^c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₆-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-, Hydroxy-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₂-alkyl-, Amino-C₁₋₂-alkyl-, C₁₋₄-Alkylamino-
 10 C₁₋₂-alkyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-C₁₋₂-alkyl-, Pyrrolidino-C₁₋₂-alkyl-, Piperidino-C₁₋₂-alkyl-, Morpholino-C₁₋₂-alkyl-, Piperazino-C₁₋₂-alkyl- oder N-(C₁₋₂-Alkyl)-piperazino-C₁₋₂-alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können, oder

15

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxygruppe, in denen jeweils das
 20 Ringstickstoffatom durch den Rest R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R⁶-C₁₋₄-alkyl-, R⁶-CO-, R⁶-C₁₋₄-alkylen-CO-, (R⁵NR⁷)-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷O-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷S-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷SO-C₁₋₄-alkylen-CO- oder R⁷SO₂-C₁₋₄-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder
 25 Homopiperazinogruppe, in denen

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet,

30

R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholinygruppe und

R⁷ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,

5

eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

10

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe.

15

Unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen ist eine Phenylgruppe zu verstehen, die jeweils durch R⁸ monosubstituiert, durch R⁹ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R⁸ monosubstituiert und zusätzlich durch R⁹ mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, wobei

20

R⁸ eine Cyano-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethyloxy-, Nitro-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylcarbonylamino-, C₁₋₄-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-C₁₋₄-alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C₁₋₄-Alkylaminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

25

30

R⁹ ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, Trifluormethyl- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe darstellen.

Ein bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

5 R^a ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe,

R^b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ und R² substituiert sein kann, wobei

10 R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₃₋₆-Cycloalkyl-, C₄₋₆-Cycloalkoxy-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkynylgruppe,

15

eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

20

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

25 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

30 eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R³ substituiert sein können, wobei

R^3 eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

5

eine Di- $(C_{2-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der beide C_{2-4} -Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R^3 substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R^3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10

eine C_{3-5} -Cycloalkylamino- oder C_{3-5} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C_{1-4} -Alkylgruppe substituiert ist,

eine C_{1-4} -Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-
15 3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige
20 Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Methylgruppen durch die Gruppe R^3 substituiert sein kann, wobei R^3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyran-yl- oder Tetrahydrofuranyl-
25 methylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R^4 substituierte Imino-gruppe, durch eine Sulfinyl- oder
30 Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

R^4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, C_{1-3} -Alkyl-

carbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

5 eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C₁₋₃-Alkoxyethylgruppe substituiert sein kann,

eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R⁴ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert
10 ist,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und
15

R^c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

20 eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

25 eine in 4-Stellung durch eine R⁶-C₁₋₄-alkyl-, R⁶-CO- oder R⁶-C₁₋₄-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte
30 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxan-yl- oder 2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholin-ylgruppe bedeutet,

eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeutet, oder

5 der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

10 (2) 4-[(*R*)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

15 der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

20 Ein besonders bevorzugter Gegenstand ist die erfindungsgemäße Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

25

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R¹ und R² substituiert ist, wobei

30

R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₄-Alkyl-, C₂₋₅-Alkenyl- oder C₂₋₅-Alkynylgruppe darstellen,

A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

5

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

n eine der Zahlen 0 oder 1,

10 D eine Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

15

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R³ substituiert sein können, wobei

20

R³ eine C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe,

eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

25 eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, oder auch

30 ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

R^c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-,
3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-
C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-Piperidinyl-C₁₋₃-alkyloxygruppe, in denen jeweils das
5 Ringstickstoffatom durch den Rest R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ wie vorstehend
erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R⁶-C₁₋₄-alkyl-, R⁶-CO- oder R⁶-C₁₋₄-alkylen-CO-Gruppe
substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

10

R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte
2-Oxo-tetrahydrofuran-, 2-Oxo-tetrahydropyran-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder
2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholinygruppe bedeutet,

15 eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch
1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy,
Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeuten, oder

20

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-
pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

25

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-
ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

30

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-
antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

Zur erfindungsgemäßen Verwendung kommen beispielsweise die folgenden Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zum Einsatz:

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 20 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-
30 methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Ethiny-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (33) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,

- (34) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin,
- (35) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-
5 buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin,
- (36) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin,
- 10 (37) Cetuximab,
- (38) Trastuzumab,
- (39) ABX-EGF,
- 15 (40) Mab ICR-62,
- (41) EGFR-antisense

20 oder deren Salze, wobei

die Verbindungen

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-
25 carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 30 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,

- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- 5 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-
15 [(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-
methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
25 oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 30 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-
4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 10 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-{{4-(((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (21) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (22) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 30 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (31) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- oder deren Salze als bevorzugt und
- die Verbindungen
- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin,

(6) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

5 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

oder deren Salze als besonders bevorzugt zu betrachten sind.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung von

Erkrankungen der Atemwege und der Lunge, die mit einer vermehrten oder veränderten Schleimproduktion einhergehen, wie z.B. bei entzündlichen
15 Erkrankungen der Atemwege wie akute Bronchitis, chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchitis (COPD), Asthma, Bronchiektasien, allergische oder nicht-allergische Rhinitis oder Sinusitis, zystische Fibrose, α 1-Antitrypsin-Mangel, oder bei Husten, Lungenemphysem, Lungenfibrose und hyperreaktiven Atemwegen,

20 zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes und der Gallengänge und Gallenblase, die mit einer gestörten Aktivität der Tyrosinkinasen einhergehen, wie sie z.B. bei akuten oder chronisch entzündlichen Veränderungen zu finden sind, wie Cholezystitis, M. Crohn, Colitis ulcerosa sowie Geschwüren und bei Polyposis im Magen-Darm-Trakt oder wie sie bei Erkrankungen des Magen-
25 Darm-Traktes, die mit einer vermehrten Sekretion einhergehen, vorkommen, wie M. Ménétrier, sezernierende Adenome und Proteinverlustsyndrome,

desweiteren zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Gelenke, wie rheumatoider Arthritis, von entzündlichen Erkrankungen der Haut, der Augen, bei
30 entzündlichen Pseudopolypen sowie bei Colitis cystica profunda und bei Pneumatosis cystoides intestinales,

umfassend die Verabreichung einer wirksamen Menge eines oder mehrerer der vorstehend genannten erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

oder gegebenenfalls eines deren physiologisch verträglichen Salze an einen Patienten, der einer solchen Behandlung bedarf.

Bevorzugte und besonders bevorzugte Ausführungsformen des erfindungsgemäßen
5 Verfahrens entsprechen bezüglich der Verbindungen und den Indikationen den vorstehend für die erfindungsgemäße Verwendung genannten Ausführungsformen.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die genannten Verbindungen in Dosierungen von 0.001-10 mg/kg Körpergewicht , vorzugsweise bei 0.01-1,5 mg/kg
10 eingesetzt, wobei die Gabe zweckmäßigerweise 1 bis 3 mal täglich erfolgt.

Die Wirkstoffe können oral, bukkal, parenteral, durch Inhalations-Zerstäubung, rektal oder topisch verabreicht werden. Eine parenterale Verabreichung kann subkutane, intravenöse, und intramuskuläre Injektionen und Infusionstechniken umfassen.

15

Zur Verabreichung können übliche Darreichungsformen verwendet werden, beispielsweise die in den vorstehend zu den Wirkstoffen zitierten genannten Darreichungsformen. Beispielsweise lassen sich die Wirkstoffe, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren
20 inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren
25 geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die Wirkstoffe können oral in einer breiten Vielfalt von verschiedenen Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise können sie zusammen mit
30 verschiedenen pharmazeutisch annehmbaren inerten Trägern in Form von Tabletten, Kapseln, Pastillen, Plätzchen, harten Bonbons, Pulvern, Zerstäubungen, wässrigen Suspensionen, Elixiren, Sirupen und dergleichen formuliert werden. Derartige Träger umfassen beispielsweise feste Verdünner oder Füllstoffe, sterile wässrige Medien und verschiedene nichttoxische organische Lösungsmittel. Zudem können derartige

orale Formulierungen auf geeignete Weise mit Hilfe von verschiedenen, üblicherweise für diesen Zweck eingesetzten Agenzien gesüsst und/oder aromatisiert sein. Im allgemeinen sind die Wirkstoffe in solchen oralen Dosierungsformen mit Konzentrationsspiegeln vorhanden, deren Bereich, bezogen auf die Gesamt-

5 zusammensetzung, von etwa 0.5 Gew.-% bis etwa Gew.-90 % reicht, in Mengen, die ausreichen, um die gewünschten Dosierungseinheiten zu ergeben. Andere geeignete Dosierungsformen für die Wirkstoffe umfassen Formulierungen zur kontrollierten Freisetzung und Vorrichtungen, die den Fachpersonen auf dem betreffenden Gebiet wohlbekannt sind.

10

Zu Zwecken der parenteralen Verabreichung sind Lösungen der Wirkstoffe in Sesam- oder Erdnussöl oder in wässrigem Propylenglykol verwendbar, sowie sterile wässrige Lösungen der entsprechenden pharmazeutisch annehmbaren Salze. Derartige wässrige Lösungen sollten nötigenfalls auf geeignete Weise gepuffert und

15 der flüssige Verdünner mit genügend Salz oder Glucose isotonisch gemacht werden. Besonders eignen sich diese bestimmten wässrigen Lösungen zum Zwecke von intravenösen, intramuskulären und subkutanen Injektionen. In diesem Zusammenhang sind die verwendeten sterilen wässrigen Medien nach gängigen, den Fachpersonen wohlbekannten Techniken leicht zu erhalten. Beispielsweise wird

20 gewöhnlich destilliertes Wasser als flüssiger Verdünner verwendet, und das Endpräparat wird durch einen geeigneten Bakterienfilter wie ein Filter aus gesintertem Glas oder aus Kieselgur oder aus unglasiertem Porzellan geführt. Bevorzugte Filter dieses Typus umfassen die Berkefeld-, Chamberland- und Asbestscheiben-Metall-Seitzfilter, bei denen das Fluid mit Hilfe einer Saugpumpe in

25 einen sterilen Behälter hinein gesaugt wird. Während der Herstellung dieser injizierbaren Lösungen sollten durchgehend die nötigen Verfahrensschritte vorgenommen werden, um zu sichern, dass die Endprodukte in sterilem Zustand erhalten werden. Zu Zwecken der transdermalen Verabreichung kann die Dosierungsform der bestimmten Verbindung oder Verbindungen beispielsweise

30 Lösungen, Lotionen, Salben, Cremes, Gele, Zäpfchen, Formulierungen zur dauerhaften geschwindigkeitsbegrenzten Freisetzung und Vorrichtungen dazu umfassen. Derartige Dosierungsformen umfassen die bestimmte Verbindung bzw. die bestimmten Verbindungen und können Ethanol, Wasser, Eindringförmittel und

inerte Träger wie Gel-Erzeuger, Mineralöl, Emulgatoren, Benzylalkohol und dergleichen umfassen.

Eine inhalative Verabreichung erfolgt in Form von Pulverformulierungen mit Lactose und anderen Hilfsstoffen oder in Form wässriger Lösungen als Aerosol.

- 5 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren Inhalationspulver können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination entweder allein oder im Gemisch mit geeigneten physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten. Ist der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Gemisch mit physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffen enthalten, können zur Darstellung dieser erfindungsgemäßen
- 10 Inhalationspulver die folgenden physiologisch unbedenklichen Hilfsstoffe zur Anwendung gelangen: Monosaccharide (z.B. Glucose oder Arabinose), Disaccharide (z.B. Lactose, Saccharose, Maltose), Oligo- und Polysaccharide (z.B. Dextrane), Polyalkohole (z.B. Sorbit, Mannit, Xylit), Salze (z.B. Natriumchlorid, Calciumcarbonat) oder Mischungen dieser Hilfsstoffe miteinander. Bevorzugt gelangen Mono- oder
- 15 Disaccharide zur Anwendung, wobei die Verwendung von Lactose oder Glucose, insbesondere, aber nicht ausschließlich in Form ihrer Hydrate, bevorzugt ist. Als besonders bevorzugt im Sinne der Erfindung gelangt Lactose, höchst bevorzugt Lactosemonohydrat als Hilfsstoff zur Anwendung.

- 20 Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination im Treibgas gelöst oder in dispergierter Form enthalten. Die zur Herstellung der Inhalationsaerosole einsetzbaren Treibgase sind aus dem Stand der Technik bekannt. Geeignete Treibgase sind ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Kohlenwasser-
- 25 stoffen wie *n*-Propan, *n*-Butan oder Isobutan und Halogenkohlenwasserstoffen wie bevorzugt fluorierten Derivaten des Methans, Ethans, Propans, Butans, Cyclopropans oder Cyclobutans. Die vorstehend genannten Treibgase können dabei allein oder in Mischungen derselben zur Verwendung kommen. Besonders bevorzugte Treibgase sind fluorierte Alkanderivate ausgewählt aus TG134a (1,1,1,2-Tetrafluor-
- 30 ethan), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-Heptafluorpropan) und Mischungen derselben.

Die im Rahmen der erfindungsgemäßen Verwendung einsetzbaren treibgashaltigen Inhalationsaerosole können ferner weitere Bestandteile wie Kosolventien, Stabilisatoren, oberflächenaktive Mittel (Surfactants), Antioxidantien, Schmiermittel

sowie Mittel zur Einstellung des pH-Werts enthalten. All diese Bestandteile sind im Stand der Technik bekannt.

Erfolgt die inhalative Applikation des erfindungsgemäßen Wirkstoffs oder der
5 Wirkstoffkombination in Form von treibgasfreien Lösungen oder Suspensionen
kommen als Lösungsmittel wässrige oder alkoholische, bevorzugt ethanolische
Lösungen in Betracht. Das Lösungsmittel kann ausschließlich Wasser sein oder es
ist ein Gemisch aus Wasser und Ethanol. Der relative Anteil an Ethanol gegenüber
10 Wasser ist nicht begrenzt, bevorzugt liegt die maximale Grenze jedoch bei bis zu 70
Volumenprozent, insbesondere bei bis zu 60 Volumenprozent und besonders
bevorzugt bei bis zu 30 Volumenprozent. Die restlichen Volumenprocente werden
von Wasser aufgefüllt. Die den Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination enthaltenden
Lösungen oder Suspensionen werden gegebenenfalls mit geeigneten Säuren auf
15 einen pH-Wert von 2 bis 7, bevorzugt von 2 bis 5 eingestellt. Zur Einstellung dieses
pH-Werts können Säuren ausgewählt aus anorganischen oder organischen Säuren
Verwendung finden: Beispiele für besonders geeignete anorganische Säuren sind
Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure und/oder
Phosphorsäure. Beispiele für besonders geeignete organische Säuren sind:
20 Ascorbinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure,
Fumarsäure, Essigsäure, Ameisensäure und/oder Propionsäure und andere.
Bevorzugte anorganische Säuren sind Salzsäure, Schwefelsäure. Unter den
organischen Säuren sind Ascorbinsäure, Fumarsäure und Zitronensäure bevorzugt.
Gegebenenfalls können auch Gemische der genannten Säuren eingesetzt werden,
25 insbesondere in Fällen von Säuren, die neben ihren Säuerungseigenschaften auch
andere Eigenschaften, z.B. als Geschmacksstoffe, Antioxidantien oder Komplexbildner besitzen, wie beispielsweise Zitronensäure oder Ascorbinsäure. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird Salzsäure zur Einstellung des pH-Werts verwendet.

30 Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) und deren Salze wertvolle Eigenschaften auf, insbesondere eine antiinflammatorische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- A = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 5 B = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- C = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 D = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- E = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
15 buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- F = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 G = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- H = 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 I = 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- K = 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-
30 2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- L = 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und

M = 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin

zur Untersuchung der antiinflammatorischen Wirkung den folgenden Tests
5 unterworfen:

Test 1: Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von Granulozyten im Lungengewebe

10 Lungenindikationen: Hemmung des Zigarettenrauch-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin.

15 Methode:

Männliche Ratten (Stamm: Sprague-Dawley) mit einem Gewicht von 250-300 g wurden 5 Tage lang dem Rauch von 8 Zigaretten pro Tag ausgesetzt. Die Tiere in der mit 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin (Verbindung A) behandelten Gruppe erhielten täglich
20 30 min vor Beginn der Rauchexposition unter einer Narkose mit Isofluran eine intratracheale Gabe von 0.03 oder 0.1 mg/kg der Verbindung A in einem Volumen von 0.05 ml verabreicht. Am letzten Versuchstag wurden die Tiere 4 Stunden nach der letzten Rauchexposition getötet und das Lungengewebe entnommen. Aus jeder Lunge wurde eine Probe von 70 – 200 mg entnommen und in ein mit 1ml 0,5%
25 Hexadecyltrimethylammoniumbromid vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt,
30 vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen. Durch lineare Regression wurde die Dosis ermittelt, die zu einer Hemmung der MPO-Aktivität um 50% (= ID50) führte.

Ergebnis:

Exposition von Zigarettenrauch führte bei Ratten zu einem Einstrom von neutrophilen Granulozyten in das Lungengewebe, gemessen durch den Gewebsgehalt an Myeloperoxidase, die spezifisch ist für neutrophile Granulozyten. Intratracheale

- 5 Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer A bewirkte eine signifikante ($p < 0,005$) Hemmung der Rauch-bedingten Akkumulation von Granulozyten und erzeugte damit eine antiinflammatorische Wirkung.

Weitere Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

10

Wirkstoff	ID50 [mg/kg]
A	0.1
B	0.03
C	0.03
D	0.3
E	0.2
F	0.3
G	< 0.03
H	0.3
I	0.2
K	0.3
L	0.1
M	0.30

Test 2: Nachweis eines generellen anti-entzündlichen Wirkprinzips durch Hemmung des Zymosan-induzierten Einstroms von neutrophilen Granulozyten am Mäuseohr durch den EGF-Rezeptor Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin (Verbindung N).

15

Methode:

Bestimmung des Influx von neutrophilen Granulozyten durch Messung der Myeloperoxidase (MPO) - Aktivität im Gewebe. MPO ist spezifisch für neutrophile Granulozyten.

Weibliche Mäuse (Stamm: NMRI) mit einem Gewicht von 20-25 g wurden mit Pentobarbital 60 mg/kg i.p. narkosiert. In das rechte Ohr wurde 10 µg Zymosan, gelöst in physiologischer Kochsalzlösung in einem Volumen von 10 µl intradermal appliziert. 24 h nach der intradermalen Applikation von Zymosan wurden die Tiere durch eine Überdosis Pentobarbital getötet. Eine Ohrbiopsie (Ø = 8 mm) wurde am linken (unbehandelten) und rechten (behandelten) Ohr durchgeführt und in ein mit 1 ml 0,5% HTAB vorbereitetes Reaktionsgefäß gegeben. Die Proben wurden 15 sec mit einem Ultraturrax homogenisiert. Die Homogenate wurden bei 15700 g in einer Eppendorf Tischzentrifuge 5 min bei Raumtemperatur abzentrifugiert. Von dem Überstand wurden 50 ml entnommen und mit 250 ml Phosphatpuffer (50 mmol/l), der 0.197 mg/ml O-Dianisidin Dihydrochlorid enthielt, vermischt. Nach einer 10 minütigen Inkubation bei Raumtemperatur wurde mit einem Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 450 nm die Absorption gemessen.

Ergebnis:

Die intradermale Injektion von Zymosan führte zu einer deutlichen Erhöhung der MPO-Aktivität im Gewebe. Behandlung der Tiere mit dem EGFR Kinase Hemmer 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin hemmte diesen Anstieg signifikant ($p < 0.005$) zu 60%.

Die vorstehend genannten Verbindungen, deren Herstellung nicht bereits zum Stand der Technik gehört, werden nach folgenden Verfahren erhalten:

Beispiel 1

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

- Eine Mischung aus 166 mg Acrylsäure und 0.77 ml Triethylamin in 10 ml Tetrahydrofuran wird im Trockeneis/Aceton-Kühlbad auf -50°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 175 µl Acrylsäurechlorid in 4 ml Tetrahydrofuran versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 45 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird
- 5 eine Lösung aus 427 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-{3-[4-(2-oxo-tetrahydrofuran-4-yl)-piperazin-1-yl]-propyloxy}-chinazolin in 10 ml Tetrahydrofuran innerhalb von 20 Minuten zugetropft. Nun läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf 0°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur, bis die Umsetzung vollständig ist. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt, wobei sich ein zäher Niederschlag bildet.
- 10 Dieser wird mehrmals gründlich mit Essigester/Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das gelbliche, harzartige Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (95:5) als Laufmittel gereinigt.
- 15 Ausbeute: 148 mg (31 % der Theorie),
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 567, 569 [M-H]⁻

- 20 Analog Beispiel 1 wird folgende Verbindung erhalten:

- 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- R_F-Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konzentrierte, wäßrige
- 25 Ammoniaklösung = 90:10:0.1)
Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 581, 583 [M-H]⁻

Beispiel 2

- 30 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
-

Zu 101 mg Acrylsäure in 5 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoffatmosphäre werden 0.47 ml Triethylamin gegeben. Diese Mischung wird in einem Trockeneis/Aceton-

Kühlbad auf etwa -50°C abgekühlt und mit 119 mg Acrylsäurechlorid in 3 ml Tetrahydrofuran versetzt, wobei ein farbloser Niederschlag entsteht. Die Suspension wird noch etwa eine Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend werden 240 mg 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[3-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpho-
5 lin-4-yl)-propyloxy]-chinazolin in 7 ml Tetrahydrofuran bei -55°C zugetropft. Man läßt das Reaktionsgemisch im Kühlbad langsam auf -30°C erwärmen. Nach etwa einer Stunde wird das Trockeneis/Aceton-Kühlbad gegen ein Eis/Natriumchlorid-Kühlbad ausgetauscht. Man läßt das Reaktionsgemisch darin auf 0°C erwärmen. Sobald die Umsetzung vollständig ist, wird die Reaktion mit Wasser und Methylenchlorid
10 versetzt und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Die abgetrennte wäßrige Phase wird nochmals mit Methylenchlorid und wenig Methanol extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Es bleibt ein gelbes Harz zurück, welches über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (98:2) als Laufmittel chromatographiert wird. Das gewünschte
15 Produkt wird mit wenig *tert.*Butylmethylether verrührt, der feinkristalline Niederschlag wird abgesaugt, mit *tert.*Butylmethylether nachgewaschen und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 160 mg (60 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

20 Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
25 ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_F-Wert: 0.32 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 498, 500 [M-H]⁻

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyl-
30 oxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 550, 552 [M+Na]⁺

(3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 526, 528 [M-H]⁻

5 (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin

Schmelzpunkt: 110-112°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 540, 542 [M-H]⁻

10 Beispiel 3

4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15 Zu einer Lösung aus 640 mg 4-Brom-2-butensäure in 10 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.67 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel
20 befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Eisbad-Kühlung zu einer Mischung aus 1.00 g 6-Amino-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 1.60 ml Hünigbase in 50 ml Tetrahydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird 1.5 Stunden im Eisbad und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 2.90 ml Diethylamin zugesetzt
25 und das Gemisch wird 2.5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Essigester/Methanol (19:1) gereinigt.

Ausbeute: 550 mg (40 % der Theorie)

30 Schmelzpunkt: 114°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 498, 500 [M+H]⁺

Analog Beispiel 3 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.53 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 510, 512 [M-H]⁻

5

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Schmelzpunkt: 137°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 470, 472 [M+H]⁺

10

(3) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.37 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 488 [M+H]⁺

15

(4) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 502 [M+H]⁺

20

(5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

R_F-Wert: 0.51 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 558, 560 [M+H]⁺

25

Beispiel 4

4-[(3-Methylphenyl)amino]-6-[[4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-methylamino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-methoxy-chinazolin

30

Zu einer Lösung aus 842 mg 4-Brom-2-butensäure in 15 ml Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur 0.86 ml Oxalylchlorid und ein Tropfen Dimethylformamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch ca. eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das entstandene Säurechlorid wird am

- Rotationsverdampfer im Vakuum weitgehend vom Lösungsmittel befreit. Anschließend wird das Rohprodukt in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung innerhalb von fünf Minuten zu einer Mischung aus 1.0 g 6-Amino-4-[(3-methylphenyl)amino]-7-methoxy-chinazolin und 2.0 ml Hünigbase in 50 ml Tetra-
- 5 hydrofuran getropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Eisbad-Kühlung und noch zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 6.7 ml Hünigbase, 5.48 g Sarcosinethylesterhydrochlorid und 3 ml Dimethylformamid zugegeben und das Ganze über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer im Vakuum einge-
- 10engt und der Kolbenrückstand zwischen 75 ml Essigester und 75 ml Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (20 : 1) gereinigt.
- 15 Aubeute: 326 mg (20 % der Theorie)
Schmelzpunkt: 122-124°C
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 464 [M+H]⁺

- Analog Beispiel 4 wird folgende Verbindung erhalten:
- 20 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- R_F-Wert: 0.62 (Aluminiumoxid, Cyclohexan/Essigester = 1:1)
Massenspektrum (EI): m/z = 627, 629 [M]⁺

25

Beispiel 5

30

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

950 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-{N-[(ethoxycarbonyl)methyl]-N-((R)-2-hydroxy-3-methoxy-propyl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 195 µl Methansulfonsäure in 10 ml Acetonitril werden etwa vier Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in einem

Eiswasserbad abgekühlt, mit 75 ml Essigester und 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt und 10 Minuten kräftig durchgerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein bräunlicher Schaum zurückbleibt.

Ausbeute: 610 mg (69 % der Theorie),

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 570, 572 [M+H]⁺

10

Analog Beispiel 5 wird die folgende Verbindung enthalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

15

Beispiel 6

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

20

Eine Gemisch aus 700 mg 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-{N-[(*tert.*butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-prop-1-yl)-amino}-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und 228 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat in 20 ml Acetonitril wird fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden weitere 200 mg p-Toluolsulfonsäure-hydrat zugegeben und es wird nochmals fünf Stunden unter Rückfluß erhitzt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch zur Trockne eingengt. Der Kolbenrückstand wird zwischen Essigester und gesättigter Natriumcarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung, Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Der ölige Rückstand wird durch Verrühren mit 15 ml Diethylether zur Kristallisation gebracht.

30

Schmelzpunkt: 173-175°C

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

Analog Beispiel 6 werden die folgenden Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

5 R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 540, 542 [M+H]⁺

(2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin

10 (Die Reaktion wird mit Methansulfonsäure in Acetonitril durchgeführt)

R_F-Wert: 0.38 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 556, 558 [M+H]⁺

Beispiel 7

15

4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

20 Zu 380 mg 4-[(3-Brom-phenyl)amino]-6-[2-{N-[(*tert.* butyloxycarbonyl)methyl]-N-((S)-2-hydroxy-propyl)-amino}-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin in 8 ml Acetonitril werden 90 µl Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wird ca. drei Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wird nochmals ein Äquivalent Methansulfonsäure zugegeben und weiter unter Rückfluß erhitzt, bis die Umsetzung vollständig ist. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch mit Essigester verdünnt und mit gesättigter

25 Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird mit Diethylether verrührt und abgesaugt. Man erhält die Titelverbindung als weißen Feststoff.

Ausbeute: 280 mg (85 % der Theorie),

30 Schmelzpunkt: 190°C

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 485, 487 [M-H]⁻

Analog Beispiel 7 wird folgende Verbindung erhalten:

4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin

(Die Reaktion wird mit Trifluoressigsäure in Acetonitril durchgeführt)

Schmelzpunkt: 212-213°C

5 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461, 463 [M+H]⁺

Beispiel 8

10 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Zu einer Lösung aus 4.50 g Bromcrotonsäure in 60 ml Methylenchlorid werden 4.70 ml Oxalylchlorid getropft. Anschließend wird ein Tropfen N,N-Dimethylformamid zugegeben. Nach ca. 30 Minuten ist die Gasentwicklung beendet und das
15 Reaktionsgemisch wird am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das rohe Bromcroton-säurechlorid wird in 30 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Eisbad-Kühlung zu einer Lösung aus 7.00 g 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-amino-7-cyclopropyl-methoxy-chinazolin und 10.20 ml Hünigbase in 150 ml Tetrahydrofuran getropft. Das
20 Reaktionsgemisch wird etwa 1.5 Stunden unter Eisbadkühlung und weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nun werden 5.20 g N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung es wird mit Methylenchlorid verdünnt und gründlich mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch über eine
25 Kieselgelsäule mit Essigester gefolgt von Essigester/Methanol (19:1) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 5.07 g (51 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 512, 514 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

30

Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino}-7-cyclopentylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 482, 484 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.11 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

5 (2) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(*N,N*-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 532 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

10 (3) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 502 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

15 (4) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 488 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

20 (5) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-[*N*-(tetrahydropyran-4-yl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 514 [M-H]⁻

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

25 (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

30 (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(*N,N*-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}-amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 486, 488 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5:1)

(8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-[*N*-(2-methoxy-ethyl)-*N*-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 528, 530 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 9:1)

(9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁻): m/z = 508, 510 [M-H]⁻

Schmelzpunkt: 140°C

(10) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

Schmelzpunkt: 110-112°C

(11) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 500, 502 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Essigester/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Legende zu den Abbildungen:

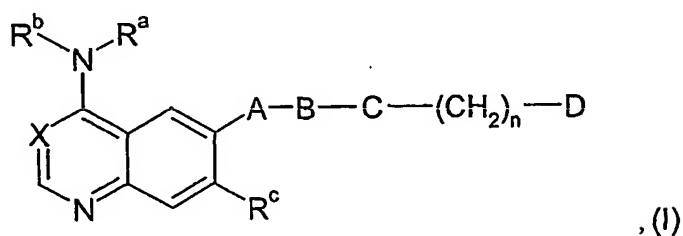
Figur 1 beschreibt die Hemmung der Rauch-induzierten Akkumulation von neutrophilen Granulozyten.

Figur 2 beschreibt die Hemmung des Zymosan-induzierten Neutrophileneinstroms am Mäuseohr.

Patentansprüche

5

1. Verwendung von Chinazolininen der allgemeinen Formel



10 in der

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

15 R^a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,

R^b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert sein kann, wobei

20 R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkinylgruppe,

25

eine Aryl-, Aryloxy-, Arylmethyl- oder Arylmethoxygruppe,

eine C_{3-5} -Alkenyloxy- oder C_{3-5} -Alkinyloxygruppe, wobei die Mehrfachbindung vom Sauerstoffatom isoliert ist,

30

eine C₁₋₄-Alkylsulfenyl-, C₁₋₄-Alkylsulfinyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethylsulfenyl-, Trifluormethylsulfinyl- oder Trifluormethylsulfonylgruppe,

5 eine durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte Methyl- oder Methoxygruppe,

eine durch 1 bis 5 Fluoratome substituierte Ethyl- oder Ethoxygruppe,

10 eine Cyano- oder Nitrogruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Aminogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₄-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,

15

B eine Bindung, eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

20 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino- oder Di-(C₃₋₅-Cycloalkyl)-aminogruppe, in der die Alkyl- und Cycloalkylteile gleich oder verschieden sein können,

25

eine C₂₋₄-Alkylaminogruppe, in der der Alkylteil in β-, γ- oder δ-Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R³ substituiert ist, wobei

30

R³ eine Hydroxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe oder

eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Methylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in Position 4 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-iminogruppe ersetzt ist, darstellt,

5

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R³ substituiert sein können, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

10 eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R³ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 eine C₃₋₇-Cycloalkylamino- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein kann,

eine Amino- oder C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 C₁₋₄-Alkylgruppen substituierte Tetrahydrofuran-
20 3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,
1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl-,
1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-yl-, 3-Pyrrolidinyl-, 3-Piperidinyl-, 4-Piperidinyl-,
3-Hexahydro-azepinyl- oder 4-Hexahydro-azepinylgruppe substituiert ist,

25 eine gegebenenfalls durch 1 bis 4 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 4- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der Alkylgruppen durch die Gruppe R³ substituiert sein kann, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 6- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in der jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R^4 substituierte Imino-
gruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

- 5 R^4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-,
 C_{3-7} -Cycloalkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydro-
pyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, Formyl-,
 C_{1-4} -Alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-
carbonyl- oder Di-(C_{1-4} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,
- 10 eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl-
oder C_{1-3} -Alkoxyethylgruppe substituiert sein kann,
- eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Methylgruppen substituierte Imidazolylgruppe,
- 15 eine C_{5-7} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder
Schwefelatom, durch eine durch den Rest R^4 substituierte Iminogruppe, durch eine
Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R^4 wie vorstehend erwähnt definiert
ist,
- 20 eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, oder auch
- ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und
- R^c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{4-7} -Cycloalkoxy-
25 oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-6} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine
 C_{1-3} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-,
Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino-, N-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino-,
Hydroxy- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-2} -alkyl-, Amino- C_{1-2} -alkyl-, C_{1-4} -Alkylamino-
 C_{1-2} -alkyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino- C_{1-2} -alkyl-, Pyrrolidino- C_{1-2} -alkyl-, Piperidino-
30 C_{1-2} -alkyl-, Morpholino- C_{1-2} -alkyl-, Piperazino- C_{1-2} -alkyl- oder
N-(C_{1-2} -Alkyl)-piperazino- C_{1-2} -alkylgruppe substituiert sein kann, wobei die
vorstehend erwähnten monosubstituierten Cycloalkylteile zusätzlich durch eine
 C_{1-3} -Alkylgruppe substituiert sein können, oder

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 4-Piperidinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyloxy-, 4-Hexahydro-azepinyloxy-, 2-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy-, 3-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkyloxy- oder 4-Hexahydro-azepinyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

eine in 4-Stellung durch eine R⁶-C₁₋₄-alkyl-, R⁶-CO-, R⁶-C₁₋₄-alkylen-CO-, (R⁵NR⁷)-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷O-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷S-C₁₋₄-alkylen-CO-, R⁷SO-C₁₋₄-alkylen-CO- oder R⁷SO₂-C₁₋₄-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R⁵ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe bedeutet,

R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyryl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholinylgruppe und

R⁷ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydrofuran-4-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-3-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-4-yl- oder 2-Oxo-tetrahydropyran-5-yl-Gruppe bedeuten,

eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeuten, wobei

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Arylteilen eine Phenylgruppe zu verstehen ist, die jeweils durch R⁸ monosubstituiert, durch R⁹ mono-, di- oder trisubstituiert oder durch R⁸ monosubstituiert und zusätzlich durch R⁹

mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, worin

5 R^8 eine Cyano-, Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfinyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkylsulfonyloxy-, Trifluormethoxy-, Nitro-, Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di-(C_{1-4} -alkyl)-amino-, C_{1-4} -Alkylcarbonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylcarbonylamino-, C_{1-4} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-4} -Alkyl)- C_{1-4} -alkylsulfonylamino-, Aminosulfonyl-, C_{1-4} -Alkylaminosulfonyl- oder Di-
10 (C_{1-4} -Alkyl)-aminosulfonylgruppe oder eine Carbonylgruppe, die durch eine 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe substituiert ist, wobei in den vorstehend erwähnten 6- bis 7-gliedrigen Alkyleniminogruppen jeweils eine Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, Imino- oder N-(C_{1-4} -Alkyl)-imino-Gruppe ersetzt sein kann, und

15 R^9 ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, Trifluormethyl- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe darstellen,

der Verbindungen

- 20 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(*R*)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- 25 (3) 4-{[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino}-6-(5-{[(2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl}-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-
30 antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung von mit Entzündungen einhergehenden Erkrankungen der Atemwege oder der Lunge.

2. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen
- 5 X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,
- R^a ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe,
- 10 R^b eine Phenyl-, Benzyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert sein kann, wobei
- R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,
- 15 eine C_{1-4} -Alkyl-, Hydroxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{4-6} -Cycloalkoxy-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe,
- eine Methyl-, Trifluormethyl- oder Methoxygruppe darstellen,
- 20 A ein Sauerstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C_{1-4} -Alkylgruppe substituierte Iminogruppe,
- B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,
- 25 C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,
- n eine der Zahlen 0 oder 1,
- 30 D eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

eine N-(C₁₋₄-Alkyl)-N-(C₂₋₄-alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R³ substituiert sein können, wobei

- 5 R³ eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, C₁₋₄-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe,

eine Pyrrolidino-, Piperidino- oder Morpholinogruppe darstellt,

- 10 eine Di-(C₂₋₄-Alkyl)-aminogruppe, in der beide C₂₋₄-Alkylteile jeweils in β -, γ - oder δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe durch den Rest R³ substituiert sind, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 15 eine C₃₋₅-Cycloalkylamino- oder C₃₋₅-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine weitere C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert ist,

- eine C₁₋₄-Alkylaminogruppe, in der das Stickstoffatom durch eine Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-,
20 1-(Tetrahydrofuran-3-yl)-piperidin-4-yl-, 1-(Tetrahydropyran-3-yl)-piperidin-4-yl- oder 1-(Tetrahydropyran-4-yl)-piperidin-4-ylgruppe substituiert ist,

- eine gegebenenfalls durch 1 bis 2 Methylgruppen substituierte 5- bis 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, die entweder an einem Ringkohlenstoffatom oder an einer der
25 Methylgruppen durch die Gruppe R³ substituiert sein kann, wobei R³ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- eine durch eine Tetrahydrofuranyl-, Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrofuranylmethylgruppe substituierte Piperidinogruppe,

- 30 eine gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierte Piperidinogruppe, in der die Methylengruppe in 4-Stellung durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R⁴ substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei

5 R^4 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, 2-Methoxy-ethyl-, 3-Methoxy-propyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl-, C_{3-6} -Cycloalkyl- C_{1-3} -alkyl-, Tetrahydrofuran-3-yl-, Tetrahydropyran-3-yl-, Tetrahydropyran-4-yl-, Tetrahydrofuranylmethyl-, C_{1-3} -Alkyl-carbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-
(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe darstellt,

eine Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe, die durch eine Methyl-, Ethyl- oder C_{1-3} -Alkoxymethylgruppe substituiert sein kann,

10 eine C_{5-6} -Cycloalkylgruppe, in der eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine durch den Rest R^4 substituierte Iminogruppe, durch eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist, wobei R^4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

15 eine Hydroxy- oder C_{1-4} -Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

20 R^c ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkoxy- C_{1-4} -alkoxy-, C_{1-4} -Alkoxy-, C_{4-7} -Cycloalkoxy- oder C_{3-7} -Cycloalkyl- C_{1-4} -alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituiert sein kann,

eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Pyrrolidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-,
25 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy-, 3-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxy- oder 4-Piperidinyl- C_{1-3} -alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R^4 substituiert ist, wobei R^4 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 eine in 4-Stellung durch eine R^6 - C_{1-4} -alkyl-, R^6 -CO- oder R^6 - C_{1-4} -alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuranyl-, 2-Oxo-tetrahydropyranyl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,

- 5 eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy, Tetrahydrofuranylmethoxy- oder Tetrahydropyranylmethoxygruppe bedeutet, oder

10

der Verbindungen

(1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,

15

(2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

(3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl]-furan-2-yl)chinazolin oder

20

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

25

3. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in denen

30

X ein Stickstoffatom oder ein durch eine Cyanogruppe substituiertes Kohlenstoffatom,

R^a ein Wasserstoffatom,

R^b eine Phenyl- oder 1-Phenylethylgruppe, in denen der Phenylkern jeweils durch die Reste R^1 und R^2 substituiert ist, wobei

5 R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{2-5} -Alkenyl- oder C_{2-5} -Alkynylgruppe darstellen,

10 A ein Sauerstoffatom oder eine Iminogruppe,

B eine Bindung oder eine Carbonylgruppe,

C eine Methylen-, Ethylen- oder Ethenylengruppe,

15 n eine der Zahlen 0 oder 1,

D eine Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile gleich oder verschieden sein können,

20 eine Methylamino- oder Ethylaminogruppe, in denen jeweils das Stickstoffatom durch eine 2-Methoxyethyl-, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydropyran-4-yl, Tetrahydrofuran-2-ylmethyl, Cyclopropyl- oder Cyclopropylmethylgruppe substituiert ist,

eine N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-N- $(C_{2-4}$ -alkyl)-aminogruppe, in der die Alkylteile in β -, γ - oder
25 δ -Stellung zum Stickstoffatom der Aminogruppe gegebenenfalls durch den Rest R^3 substituiert sein können, wobei

R^3 eine C_{1-3} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe,

30 eine Bis-(2-methoxyethyl)-aminogruppe,

eine gegebenenfalls durch eine Methyl- oder Methoxymethylgruppe substituierte Morpholino- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-Gruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, oder auch

ein Wasserstoffatom, wenn n die Zahl 0 ist, und

- 5 R^c ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkoxy-C₁₋₄-alkoxy-, C₁₋₄-Alkoxy-, C₄₋₇-Cycloalkoxy- oder C₃₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₄-alkoxygruppe, in denen der Cycloalkylteil jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

- 10 eine 3-Pyrrolidinyloxy-, 2-Pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Pyrrolidiny-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidinyloxy-, 4-Piperidinyloxy-, 2-Piperidiny-C₁₋₃-alkyloxy-, 3-Piperidiny-C₁₋₃-alkyloxy- oder 4-Piperidiny-C₁₋₃-alkyloxygruppe, in denen jeweils das Ringstickstoffatom durch den Rest R⁴ substituiert ist, wobei R⁴ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

- 15 eine in 4-Stellung durch eine R⁶-C₁₋₄-alkyl-, R⁶-CO- oder R⁶-C₁₋₄-alkylen-CO-Gruppe substituierte Piperazino- oder Homopiperazinogruppe, in denen

- 20 R⁶ eine gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁₋₂-Alkylgruppen substituierte 2-Oxo-tetrahydrofuran-yl-, 2-Oxo-tetrahydropyran-yl-, 2-Oxo-1,4-dioxanyl- oder 2-Oxo-4-(C₁₋₄-alkyl)-morpholinylgruppe bedeutet,

eine Morpholino-C₁₋₄-alkoxy- oder 2-Oxo-morpholin-4-yl-C₁₋₆-alkoxygruppe, die durch 1 oder 2 Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, oder

- 25 eine Tetrahydrofuran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-3-yloxy-, Tetrahydropyran-4-yloxy-, Tetrahydrofuran-ylmethoxy- oder Tetrahydropyran-ylmethoxygruppe bedeutet, oder

der Verbindungen

- 30 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-d]pyrimidin,
- (2) 4-[(R)-(1-Phenylethyl)amino]-6-(4-hydroxyphenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,

- (3) 4-[[3-Chlor-4-(3-fluor-4-benzyloxy)-phenyl]amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl]amino]methyl)-furan-2-yl)chinazolin oder

der Antikörper Cetuximab C225, Trastuzumab, ABX-EGF, Mab ICR-62 oder EGFR-
5 antisense,

deren Tautomere, deren Stereoisomere oder deren Salze.

4. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der
10 Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind
aus der Gruppe bestehend aus

- (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-
carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
15
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
20 butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 25 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-
butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
30
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-
amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-
5 [(ethoxycarbonyl)methyl]amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropyl-
methoxy-chinazolin,
- (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (11) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-
7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
15 oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-
buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 20 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-
oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((R)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-
4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-
ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-
30 1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorophenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-
yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,

- (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((S)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 5 (20) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (21) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 10 (22) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (23) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-([4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((R)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 20 (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-([4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl]amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(R)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 30 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(S)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,

- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin,
- 5 (31) 4-[(3-Ethynyl-phenyl)amino]-6,7-bis-(2-methoxy-ethoxy)-chinazolin,
- (32) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-7-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-6-[(vinyl-carbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (33) 4-[(3-Chlor-4-(3-fluor-benzyloxy)-phenyl)amino]-6-(5-[[2-methansulfonyl-ethyl)amino]methyl]-furan-2-yl)chinazolin,
- den Verbindungen
- (34) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-
15 pyrimido[5,4-d]pyrimidin
- (35) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-(4-hydroxy-phenyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin,
- (36) 3-Cyano-4-[(3-chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-
20 buten-1-yl]amino]-7-ethoxy-chinolin und den Antikörpern
- (37) Cetuximab,
- (38) Trastuzumab,
- 25 (39) ABX-EGF,
- (40) Mab ICR-62,
- 30 (41) EGFR-antisense

sowie deren Salze.

5. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((R)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((S)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-(2,2-dimethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin
- (6) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-diethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]-amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 25 (8) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (9) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (10) 4-[(R)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (11) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 5 (12) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (13) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-({4-[bis-(2-methoxyethyl)-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- 10 (14) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-3-yl)oxy]-chinazolin,
- (15) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*R*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 15 (16) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-7-methoxy-chinazolin,
- (17) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (18) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[[4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 25 (19) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[[4-((*S*)-2-methoxymethyl-6-oxo-morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin
- (20) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-{{4-(N,N-bis-(2-methoxy-ethyl)-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 30 (21) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-ethyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,

- (22) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 5 (23) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-({4-[N-(tetrahydropyran-4-yl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- (24) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*R*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- 10 (25) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxy)-chinazolin,
- (26) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-({4-[N-(2-methoxy-ethyl)-N-methyl-amino]-1-oxo-2-buten-1-yl}amino)-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- 15 (27) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N-cyclopropyl-N-methyl-amino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-cyclopentyloxy-chinazolin,
- (28) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(*R*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 20 (29) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-{{4-(N,N-dimethylamino)-1-oxo-2-buten-1-yl}amino}-7-[(*S*)-(tetrahydrofuran-2-yl)methoxy]-chinazolin,
- 25 (30) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-chinazolin und der Verbindung
- (30) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-6-[(4-dimethylamino-cyclohexyl)amino]-pyrimido[5,4-*d*]pyrimidin
- 30

sowie deren Salze.

6. Verwendung der Chinazoline der allgemeinen Formel (I) gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Chinazoline ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus

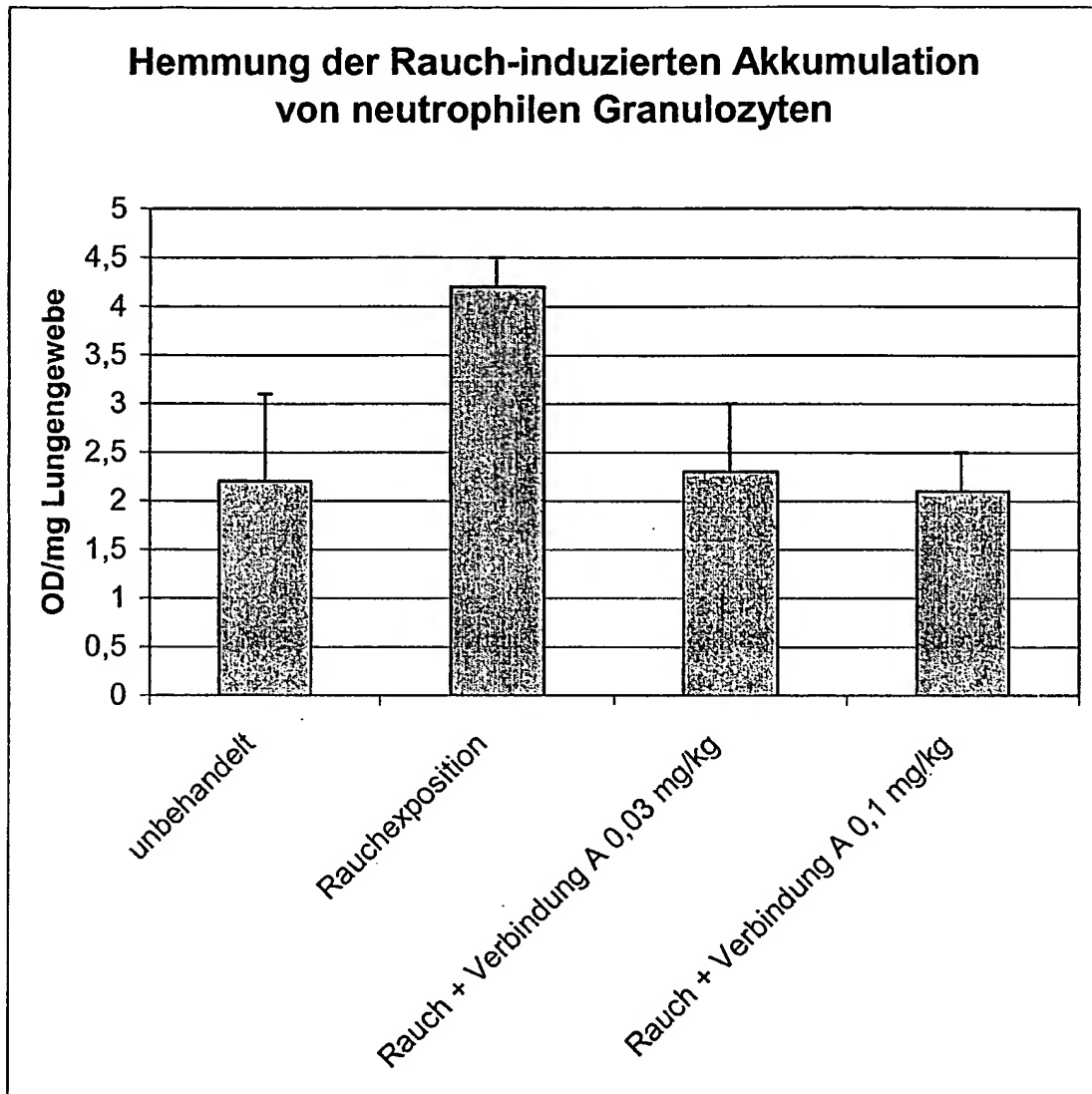
- 5 (1) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*R*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (2) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[4-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-butyloxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 10 (3) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahydrofuran-5-yl)-carbonyl]-piperazin-1-yl}-ethoxy)-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- (4) 4-[(3-Chlor-4-fluor-phenyl)amino]-7-[2-((*S*)-6-methyl-2-oxo-morpholin-4-yl)-ethoxy]-6-[(vinylcarbonyl)amino]-chinazolin,
- 15 (5) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[(4-{N-[2-(ethoxycarbonyl)-ethyl]-N-[(ethoxycarbonyl)methyl]amino}-1-oxo-2-buten-1-yl)amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin,
- 20 (6) 4-[(*R*)-(1-Phenyl-ethyl)amino]-6-[[4-(morpholin-4-yl)-1-oxo-2-buten-1-yl]amino]-7-cyclopropylmethoxy-chinazolin und
- (7) 4-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)amino]-6-[3-(morpholin-4-yl)-propyloxy]-7-methoxy-
- 25 chinazolin

sowie deren Salze.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es
30 sich um eine Behandlung der oberen und unteren Atmungsorgane oder des Darmes handelt.

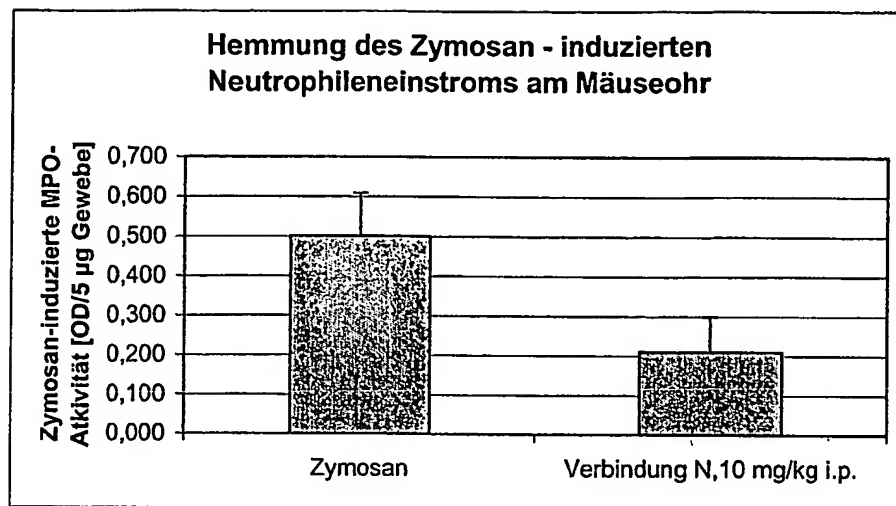
8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, chronische Sinusitis, Asthma, zystische Fibrose, M. Crohn, Colitis ulcerosa oder Polyposis des Darmes handelt.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Erkrankungen um COPD, Asthma oder zystische Fibrose handelt.

Figur 1:



OD = optical density

Figur 2:



OD = optical density

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.